Aus der 2. Inneren Abteilung des Krankenhauses Westend (Bln.-Charlottenburg)
(Chefarzt Prof. Dr. Werner Schultz)

Beitrag zur Frage der Pathogenese der Werlhofschen Krankheit

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Jakob Reich
aus Ulanow

Tag der Promotion: 4. 5. 1938

Druck: Karl u. Richard Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstr. 44

M 40

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. Siebeck
Referent: Prof. Dr. W. Schultz
Korreferent: Prof. Dr. G. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern und Schwiegereltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543925_0019

Die Purpura haemorrhagica, auch Morbus maculosus Werlhofi genannt, oft auch als essentielle Thrombopenie bezeichnet, ist der klassischste Vorsteher der großen Krankheitsgruppe, die wir unter das gemeinsame Dach der hämorrhagischen Diathesen zu bringen pflegen. Wir verstehen darunter die pathologische Bereitschaft eines Organismus auf Noxen, zum Teil bekannter, zum Teil aber auch unbekannter Natur, mit Blutungen zu reagieren. Die einzelnen Krankheiten dieser Gruppe unterscheiden sich in ihrer Symptomatologie wesentlich voneinander. Beim Morbus Werlhof handelt es sich um ein Krankheitsbild, das mit ausgedehnten Haut- und Schleimhautblutungen einhergeht, meistens in Form von stecknadelkopfgroßen Petechien, oftmals sind es aber auch flächenhafte Suffusionen, die das Bild beherrschen. Im Gegensatz zur Purpura rheumatica pflegen dabei keine Gelenkschmerzen aufzutreten, ebenso gehören die bei der Hämophilie so häufigen Blutungen in die Gelenkhöhlen hier zur großen Seltenheit. Dagegen beobachtet man gar nicht selten Zeichen einer Blutung in die inneren Organe: Hämaturie, Hämatemesis, Meläna, Genitalblutungen u. a. m. Bei der Obduktion sieht man ziemlich oft Blutungen an den serösen Häuten, auch sind schon mehrfach Fälle beschrieben worden, wo es zu Hirnblutungen gekommen war, ebenso sind Fälle mit Stimmbandblutungen bekannt. Ein anderes für diese Krankheit charakteristisches Merkmal ist die verlängerte Blutungszeit. Tritt bei einem Werlhofkranken, durch irgend ein Trauma verursacht, eine Blutung ein, so gelingt das unter Umständen sehr schwer diese wieder zur Stillung zu bringen. Es sickert das Blut aus der versetzten Wunde oftmals stunden- und tagelang, ja sogar wochenlang, wobei bemerkenswerterweise die Blutgerinnungszeit vollständig normal ist.

Zur Prüfung dieser verlängerten Blutungszeit sind verschiedene Methoden angegeben worden, wobei es im Wesentlichen darauf ankommt, den Nachweis zu erbringen, daß durch ein geringfügiges Trauma, welches beim norma-

len Menschen kaum eine nennenswerte Blutung verursacht, hier ganz beträchtliche Blutungen aus dem Gewebe und in das Gewebe entstehen können. So prüfen wir nach Duke die verlängerte Blutungszeit, indem wir die Zeit bestimmen, wo eine in das Ohrläppchen versetzte Stichwunde zu bluten aufhört, wobei wir die Blutstropfen alle halbe Minute mit Fließpapier abtupfen. Sticht man nach C. Koch vier Einstiche in Form eines Vierecks, so entwickelt sich um jede Stichstelle eine Ecchymose. Ebenso beobachten wir nach Heß bei der subcutanen Injektion einer 0,2%igen Kochsalzlösung die Bildung eines subcutanen Hämatoms. Eine andere Methode ist die Erzeugung eines mitunter ziemlich ausgedehnten Hämatoms durch einen mittelkräftigen Schlag mit einem Perkussionshammer auf das Sternum, was als Folge einer gleichzeitig bestehenden Widerstandslosigkeit der Kapillarwände aufzufassen ist. Aehnlich zu verwerten sei die Stauungsprobe nach Rumpel-Leede, wie weiter zu erörtern sein wird. Es kommt dabei zum Blutaustritt aus den peripher von der gestauten Stelle gelegenen Gefäßabschnitten und dadurch zur Entstehung von Blutflecken, die je nach dem Grad der Schädigung mehr oder weniger zahlreich ausgebildet sein können. Charakteristisch für den Werlhof ist auch das Ausbleiben der Retraktion des Blutkuchens.

In der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle findet man als Begleitsymptom dieser Krankheit eine Verminderung der Blutplättchen im strömenden Blute, die manchmal vorübergehend sogar ganz aus dem Blute verschwinden können. Ich möchte aber bei dieser Gelegenheit darauf aufmerksam machen, daß die Thrombopenie keinesfalls als ein zum Krankheitsbild unbedingt gehörendes Symptom aufzufassen sei, daß vielmehr ein Werlhofkomplex auch ohne Verminderung der Plättchen, ja sogar bei hochgradiger Thrombocytose zu voller Ausbildung gelangen kann, was später mit Beispielen aus der Literatur belegt werden soll. Das sonstige Blutbild ist bis auf eine oftmals bestehende sekundäre Anämie und eine posthämorrhagische Leukocytose normal.

Dieses eben geschilderte Krankheitsbild wurde erstmalig vor etwa zweihundert Jahren von dem Hannoverani-

schen Hofarzt Paul Gottlieb Werlhof beschrieben. Es handelte sich damals um den Purpurafall eines jungen Mädchens, der mit Haut- und Schleimhautblutungen einherging und einen gutartigen Verlauf genommen hatte. Die Pathogenese dieser von Werlhof beschriebenen Krankheit blieb zunächst völlig ungeklärt. Etwa hundert Jahre später wurde ein bis dahin unbekannter Bestandteil des Blutes entdeckt. Diese neu beobachteten Teilchen galten zunächst als die Vorläufer der Erythrocyten und wurden daher als Hämatoblasten bezeichnet. Es waren seitdem mehrere Jahre verflossen, als Bröhm die Feststellung machte, daß diese sogenannten Hämatoblasten, die mit den Blutplättchen identisch sind, bei zwei Fällen von akuter Purpura hämorrhagica vermißt wurden. Das gab den Anlaß dazu, daß Eduard Krauß in seiner 1883 erschienenen Dissertation die Werlhofsche Krankheit als eine Blutkrankheit, welche sich in einem Bestandteil des Blutes, den Thrombocyten abspielt, definiert. Diese Meinung wurde dann von einer Reihe von Autoren geteilt, die geglaubt haben, aus der Tatsache, daß die Thrombopenie ein in den meisten Werlhoffällen zu beobachtendes Begleitsymptom der Blutungen sei, den Schluß ziehen zu müssen, daß hierin die Blutungsquelle zu suchen sei. So beschrieb der belgische Pathologe Denys im Jahre 1887 zwei Fälle von chronischer Purpura mit Thrombopenie. Seiner Meinung nach sind die Blutungen dadurch bedingt, daß entweder die in ihrer Zahl verminderten Thrombocyten nicht in der Lage sind, durch Agglutination die Gefäße zu verstopfen, oder weil das plättchenarme Blut die Gefäßwand leichter passieren kann. Mit einer kleinen Variation finden wir diese Anschauung auch bei Hayem, der die Blutungen als infolge von Agglutination der Plättchen in den Kapillaren entstandene hämorrhagische Infarkte erklärt.

Ausgebaut wurde diese Plättchenmangeltheorie von E. Frank. Nach ihm sind es normalerweise die Plättchen, die das Endothelrohr der Kapillaren austapezieren und den Durchtritt von Erythrocyten verhindern. Ist es zu einer Blutung per rhexin gekommen, so bilden vorwiegend die Plättchen den sogenannten weißen Thrombus aus, der durch Zusammenziehung zur Verstopfung des blutenden

Gefäßes und damit zum Sistieren der Blutung führt. Fehlen die Thrombocyten oder sind sie in ihrer Zahl so weitgehend vermindert, daß sie nicht mehr in der Lage sind die genannten Funktionen auszuführen, so tritt zwangsweise eine Blutung auf bzw. die bereits eingetretene Blutung wird vielfach in die Länge gezogen. Die Intensität dieser Erscheinungen hängt von der jeweiligen Anzahl der Thrombocyten ab. Er prägt den Begriff des „kritischen Wertes" der Plättchen, den er auf 30 000—35 000 setzt. Unter diesem ist das Auftreten von Blutungen unvermeidlich, da das sonst immer vorhandene Mikrotrauma in Makrotrauma verwandelt wird, wodurch die Blutungen dem unbewaffneten Auge zugänglich gemacht werden. Die Rolle der Gefäße ist seiner Meinung nach eine untergeordnete, Gefäßschädigungen seien als „Accidens" aufzufassen und gehören nicht zum Krankheitsbild. Alles, sowohl das Auftreten von Petechien wie auch die verlängerte Blutungszeit und das positive Stauungsphänomen sind einzig und allein Folgen der Thrombopenie. Er bezeichnet daher die Krankheit als „essentielle Thrombopenie". Inwiefern diese Auffassung der Kritik der klinischen Tatsachen nicht standhalten konnte soll erst später, im Laufe der Ausführungen bewiesen werden, an Hand eines in dieser Beziehung sehr typischen Falles, bei Hinzuziehung mehrerer ähnlicher Beispiele aus der Literatur. Jetzt will ich mich damit begnügen, kurz darauf hinzuweisen, daß die klinischen und experimentellen Erfahrungen diese Vorstellung nicht aufrecht erhalten ließen. Sie deuteten vielmehr darauf hin, daß zwar zwischen dem Werlhof einerseits und der Thrombopenie anderseits ein irgendwie gearteter Zusammenhang angenommen werden muß, daß aber keinesfalls von einem direkt ursächlichen Zusammenhang hier die Rede sein kann. Die Klinik sah einerseits werlhofartige Fälle ohne Thrombopenie, anderseits Fälle von hochgradiger Thrombopenie, die den Werlhofsymptomenkomplex vermissen ließen. Das wies mit ziemlicher Klarheit darauf hin, daß die Blutungsquelle beim Werlhof nicht in der Verminderung der Plättchenzahl liegen kann, sondern daß hier ein anderer viel wichtigerer Faktor im Spiel sein muß. Diese Feststellung veranlaßte

die neuere Forschung, eine andere Erklärung für die Pathogenese der Blutungen beim Werlhof zu suchen.

Es waren vor allem Werner Schultz in Deutschland und Roskam in Frankreich die darauf hingewiesen haben, daß hier der dominierende Faktor die Gefäßwandschädigung, in einem noch näher zu definierenden Sinne und nicht die Thrombopenie ist. Diese Annahme konnte durch die klinischen Beobachtungen vielfach bestätigt werden, sie findet vor allem Unterstützung, wenn man die Verlaufsformen und die therapeutischen Erfolge bei den einzelnen, in der Literatur zur Veröffentlichung gelangten Fällen, näher analysiert. Es stellt sich nämlich heraus, daß der früher behauptete Parallelismus zwischen der Plättchenzahl einerseits und den Blutungen anderseits keineswegs Anspruch auf Regelmäßigkeit erheben kann.

Besonders deutlich geht das hervor aus dem einen Fall, der in der II. Inneren Abteilung des Krankenhauses Charlottenburg-Westend beobachtet werden konnte, dessen Krankheitsverlauf ich die Gelegenheit hatte näher kennenzulernen und hier wiedergeben möchte:

Am 16. Februar wird die 38-jährige Patientin B. auf der Grippestation aufgenommen. Die Familienanamnese ergibt nichts Wesentliches. Die Patientin selbst war früher nie ernstlich krank; sie hatte nur in der letzten Zeit sehr schlechten Appetit und vertrug kein Fett. Die Menarche sei mit 13 Jahren eingetreten, die Menses immer regelmäßig gewesen; zwei Aborte, kein Partus. Inf. ven. wird negiert.

Seit 14 Tagen fühlt sich die Patientin nicht mehr recht wohl, sie war leicht ermüdbar und hatte viel Kopfschmerzen. Vor 8 Tagen, nachdem die Patientin tagsüber Wäsche gewaschen hatte, erkrankte sie abends mit Schüttelfrost, hohem Fieber und Husten. Sie wurde 8 Tage zuhause behandelt, und am 16. 2. mit der Diagnose Grippe und Lungenentzündung dem Krankenhause überwiesen. Brau B. klagt über starke Schmerzen in der linken Seite, über Husten, Glieder- und Kopfschmerzen.

Bei der Aufnahme ist die Patientin in äußerst reduziertem Ernährungszustand und elendem Kräftezustand. Haut und Schleimhäute sind mäßig durchblutet. Sie atmet frequent und schont dabei die linke Seite. Rachen und Tonsillen sind gerötet, aber ohne Beläge. Es fällt starker Fötor ex ore auf. Der Thorax ist schmal und wenig gewölbt. Ueber den Lungen ist links hinten, von der Mitte der Scapula nach unten zunehmende Dämpfung wahrnehmbar. In diesem Gebiet hört man massenhaft Krepitieren und dem Ohr nahes, in den unteren Partien zunehmendes Bronchialatmen. Ueber der rechten Lunge ist der Klopfschall laut, es sind vereinzelte Rasselgeräusche zu hören. Ueber den Lungen vorn

und in den Achselhöhlen ist lauter Klopfschall und reines Vesiculäratmen. Die Herzgrenzen sind nicht verbreitert, die Töne über allen Ostien rein. Das Abdomen ist nicht druckschmerzhaft, Leber und Milz sind nicht palpabel. Die physiologischen Reflexe sind gut auslösbar und lebhaft, pathologische Reflexe sind nicht vorhanden.

Temperatur bei der Aufnahme: 39,9 Puls: 120.

Der Urin ist frei von Eiweiß und Zucker, Urobilin und Urobilinogen sind stark positiv. Im Blutbild wird eine Leukocytose von 10 000 festgestellt.

Das Differentialblutbild zeigt: Poly. 79, Lympho. 8, Mono. 13. Die Blutaussaat auf Blut-Agarplatten und Peptonbouillon ist steril. Im Sputum werden mehrmals reichlich Pneumococcus mucosus gefunden. In den ersten Tagen klagt die Patientin viel über Appetitmangel, erbricht mehrmals und wird am dritten Tage leicht ikterisch. Der Lungenbefund ändert sich zunächst nicht.

Am 19. 2. treten in der Wangenschleimhaut, am Rachenring und Zahnfleisch zahlreiche punktförmige Hämorrhagien auf. Zunge und Mundschleimhaut sind mit Soor belegt. Die Lippen sind mit blutigen Borken bedeckt. Die Patientin behält fast keine Nahrung mehr bei sich, und erhält deshalb Traubenzucker intravenös und als Tropfeinlauf.

Am 21. 2. werden an den Nattes in ca. 15 cm Durchmesser im Bereiche des Luftringes dicht aneinanderliegende, etwas erhabene, punktförmige, über den Papillen gelegene Hämorrhagien von violetter Farbe bemerkt. Es besteht keine Schmerzhaftigkeit. Die intravenöse Injektion bereitet jetzt insofern Schwierigkeiten, als die Venen auf geringen Druck während der Injektion perforieren und dabei Hämatome entstehen.

Das Rumpel-Leede Phänomen, Stich- und Klopfprobe fallen negativ aus.

Der Blutstatus ist folgender: Blutungszeit: 3 Minuten, Gerinnungszeit: 3—4 Minuten.

Leukocyten: 9 200

Erythrocyten: 3,9 Millionen.

Hämoglobin: 100 %.

Thrombocyten: 1,8 Millionen.

Diff.-Auszählung: Poly 93, Lympho 5, Mono 1, Reizform 1..

Ueber beiden Lungen ist das Atemgeräusch abgeschwächt. Links hinten unten ist kaum ein Atemgeräusch zu hören. Links seitlich in der mittleren Axillarlinie, in Höhe des unteren Scapularwinkels besteht Reiben. Rechts hinten Rasselgeräusche und verschwommenes Atmen. Eine Pleurapunktion ergibt einige Tropfen sanguinolenter seröser Flüssigkeit.

Am 22. 2. hat sich der Allgemeinzustand der Patientin verschlechtert. Dort, wo mechanische Belastung besteht, treten erneute Blutungen auf. Am Rand des Pflasters (Probepunktion) sieht man stecknadelkopf- bis kleinerbsengroße, anscheinend durch den Zug entstandene, Petechien. Vereinzelte Hautblutungen sind in der Haut des Rückens zu sehen. Die Blutungstellen über dem Gesäß haben sich vergrößert. Auf dem Handrücken über den Fingergelenken treten dunkelviolette Blutpunkte auf, die von einem helleren Hof umgeben sind. Die Digitalfurchen und die

Falten im Handteller sind violett verfärbt. Weitere Stellen sind am Ellbogen- Knie- und Schultergelenken in geringerer Ausdehnung zum Vorschein gelangt.

Der pneumonische Befund ergibt reines Bronchialatmen hinten über der ganzen linken Lunge und seitlich bis zur mittleren Axillarlinie in Höhe des unteren Scapularwinkels pleuritisches Reiben. Rechts hinten zahlreiche Rgs. und verschärftes Atemgeräusch.

Gegen Abend wird der Puls weich und unregelmäßig. Eine intravenöse Injektion gelingt nicht mehr, da die Venen kolabiert sind. Während der Nacht steht die Patientin stündlich unter Excicantien. Eine Besserung ist aber nicht mehr zu erzielen.

Am 23. 2. tritt gegen Morgen Trachealrasseln und starke Dyspnoe auf. Frau B. ist noch bei vollem Bewußtsein und sehr unruhig. Die Hämorrhagien sind besonders an den Natten vergrößert und etwas erhaben. Neue Stellen sind nicht aufgetreten. Gegen Mittag Exitus letalis.

Obduktion am 24. 2.: Croupöse Pneumonie des linken Lungenlappens im Stadium der beginnenden Lösung. Schwere fibrinöse Pleuritis. Geringes Pleuraexsudat links hinten. Bronchopneumonie des rechten Lungenunterlappens. Ausgedehnte punktförmige subpericardiale und subepicardiale Blutungen. Ausgedehnte Hautblutungen im Bereich des Rückens und der oberen Extremitäten. Rotes Knochenmark. Sehr zartes Gefäßsystem. Pulpaschwellung der Milz. Braunes rechts dilatiertes Herz. Flächenhafte Pleuraverwachsung beiderseits. Zehnpfennigstückgroßes Ulcus in der Mitte der kleinen Curvatur des Magens. Chronische Gastritis. Struma colloides nodosa mit Degenerationen und Blutungen. Im gefärbten Knochenmarksausstrich werden Erythroblasten, neutrophile, eosinophile und granulierte Myelocyten gefunden. Es fallen reichlich Megakaryocyten auf.

Es handelt sich demnach um den Fall einer croupösen Pneumonie, der sich während einer Gripeepidemie entwickelte, ohne daß der Zusammenhang mit Grippe streng erweisbar ist. Im Laufe der fieberhaften Erkrankung entwickelten sich punktförmige Blutungen in großer Zahl im Bereich der Mundschleimhaut, Rumpf und Extremitäten, die im großen und ganzen der diffusen Aussaat der Blutungen beim Werlhof entsprachen. Es fiel auch auf, daß die Anordnung der Fleckchen eine gewisse Bevorzugung derjenigen Stellen zeigte, die besonders den Einwirkungen von Zug und Druck ausgesetzt sind, eine Erscheinung, welche sonst beim Werlhof beobachtet zu werden pflegt. Man sah dementsprechend dichtstehende Blutungen in weiter flächenhafter Ausdehnung im Bereich der Kreuzbeingegend, ferner eine besondere Massierung der Fleckchen am Rand der Scapula, an den vier Enden eines Heftpflaster-

kreuzes (siehe Abb. 1), an der Dorsalseite der Metatarsophalangealgelenke (siehe Abb. 2), in den Furchen der Finger volarwärts, ebenso an der Handfläche, im Bereich der Kniegelenke, an den Ellbogen und Schultergelenken.

Abb. 1.

Abb. 2.

Lassen wir die Grundkrankheit, ebenso den Ikterus beiseite und wenden unsere Aufmerksamkeit den Blutungen zu, so sehen wir hier eine für den Werlhof typische Anordnung und Form der Blutungen dennoch ist keine Spur von einer Thrombopenie vorhanden. Im Gegenteil, die Zahl der Trombocyten war auffallend hoch und betrug ungefähr das Sechsfache der normalen Plättchenzahl. Auch

die Megakaryocyten waren, wie im gefärbten Knochenmarkspräparat festzustellen war, vermehrt. Gemäß der Anschauung derjenigen Autoren, welche die Thrombopenie für die Werlhofblutungen verantwortlich machen, hätten doch die in so großer Anzahl vorhandenen Thrombocyten es verhindern sollen, daß es zu den genannten Werlhofblutungen kam. Jedoch sahen wir, daß trotz der so hochgradigen Thrombocytose die Blutungen beträchtliches Ausmaß angenommen hatten. Es bestände die Möglichkeit einer Erklärung damit, daß die Plättchen in dem in Frage stehenden Falle zwar in beträchtlicher Ueberzahl anwesend waren, daß sie aber ihre Agglutinationsfähigkeit eingebüßt hatten, infolge dessen funktionsuntüchtig geworden sind und daher den Blutaustritt nicht verhindern konnten. Es würde sich demnach um eine Art Thrombasthenie handeln. Dagegen sei zunächst allgemein einzuwenden, daß diese Annahme einen für die meisten Fälle rein hypothetischen Charakter trägt. Zwar ist es tatsächlich mehrfach gelungen, Veränderungen in der Form der Thrombocyten festzustellen, es mag aber noch dahingestellt bleiben, ob diese Formveränderungen mit der Funktionsfähigkeit bzw. Funktionsunfähigkeit der Thrombocyten zu tun haben. Was speziell unseren Fall betrifft, so kann davon gar keine Rede sein, denn angenommen die Thrombocyten wären funktionsuntüchtig geworden, so hätte das gemäß der Ansicht Franks auch zu einer verlängerten Blutungszeit führen müssen, denn der Verlust der Agglutinabilität der Plättchen hätte doch zur Folge haben müssen, daß der normalerweise die Blutstillung bewirkende sog. weißer Thrombus ausbleiben würde. Indessen war die Blutungszeit hier völlig normal, auch die Blutgerinnungszeit war nicht verlängert, so daß auch von dieser Seite her kein Anhaltspunkt für eine Unfähigkeit der Plättchen vorhanden ist. Wir müssen daher die Thrombasthenie als Ursache der Blutungen in unserem Falle ablehnen. Wenn es aber trotzdem zu werlhofartigen Blutungen gekommen war, so mag das ein Licht werfen auf die allgemeine Frage nach der Pathogenese der Werlhofblutungen. Wir ersehen nämlich daraus, daß letztere unmöglich von den Thrombocyten dirigiert werden können, denn sonst könnte es nicht trotz solch hochgradiger Thrombocytose zu den genannten Blutungen kom-

men. Zweifellos muß ein anderes Moment herangezogen werden, das für die Blutungen beim Werlhof verantwortlich gemacht werden könnte. Da der sonstige Gefäßinhalt sich so gut wie normal verhält, liegt es nahe den Faktor außerhalb des Gefäßinhalts zu suchen und da kommt natürlich nur die Gefäßwand in Frage. Diese Annahme wird durch mehrfache klinische und experimentelle Beobachtungen unterstützt.

So veröffentlichten Emil Epstein und Johannes Kretz (Klin. Wschr. 1930) den Krankheitsfall eines 56-jährigen Privatbeamten, der im Juni 1928 mit Zahnfleisch- und Zwischengewebsblutungen erkrankte. Bei diesem Manne wurden 1,8—2,2 Millionen Thrombocyten gezählt. Trotzdem blutete er nach einer Zahnextraktion drei Wochen lang. Auch die Proben auf verlängerte Blutungszeit waren positiv.

Auch dieser Fall schließt eindeutig die Thrombopenie als Ursache der Blutungen beim Werlhof aus und macht die Annahme einer Gefäßwandschädigung sicher.

Einen weiteren Beweis liefern die beim Werlhof so oft erzielten guten therapeutischen Erfolge nach einer Bluttransfusion. Wir wissen, daß danach oftmals die Blutungen sistieren, wenigstens zeitweise, obwohl zunächst kein Plättchenanstieg zu verzeichnen ist und trotz des schnell erfolgenden Rückganges der Thrombocytenzahl. Dasselbe kann man auch nach Splenektomie beobachten. Es bestätigt sich also nicht die Ansicht, daß ein Parallelismus zwischen der jeweiligen Thrombocytenzahl und Werlhofblutungen bestehe.

Gegen die Thrombocytenmangel-Theorie spricht auch die altbekannte Feststellung, daß ein Stich in einer Vene eines Werlhofkranken bei intravenöser Injektion gar keine Folgen verursacht, während nach subcutaner Injektion oftmals ein ausgedehntes Hauthämatom entstehen kann. Der Unterschied zwischen den beiden Vorgängen kann ja nur darin bestehen, daß erstere die größeren Gefäße betrifft, während letztere an den Kapillaren Verwundungen setzt. In beiden Fällen sei der, in den Gefäßen sich befindende Inhalt derselbe, einschließlich der Thrombocyten, warum sollen die Thrombocyten das eine mal eingreifen und die

Blutung verhindern, während sie das andere mal ungestört die Blutung vor sich gehen lassen? Falls wir dagegen die Gefäße in Betracht ziehen, so können wir den Unterschied darin sehen, daß in dem einen Falle die Kapillaren betroffen werden, welche fast ausschließlich aus einem Endothelrohr bestehen und Letzteres beim Werlhofkranken insuffizient ist, während bei der intravenösen Injektion die anderen Schichten der Venen dann eingreifen können, wenn das Endothelrohr versagt.

Wichtig ist auch die Feststellung von P. Morawitz, wonach manchmal bei ein und demselben Menschen die Blutungszeit an zwei verschiedenen Ohrläppchen gemessen, verschieden lang ist. Diese Erscheinung tritt auf, ohne daß ein Anhaltspunkt dafür vorhanden wäre, daß eine stärkere Blutfüllung des einen Ohrläppchens angenommen werden sollte. Würden wir auf dem Standpunkt stehen, daß die Blutstillung vom Plättchenapparat reguliert wird, so würde uns die Erklärung dieser merkwürdigen Tatsache große Schwierigkeiten bereiten, denn der Plättchengehalt des strömenden Blutes ist ja beim selben Menschen überall der gleiche, warum soll sich in dem einen Ohrläppchen der weiße Thrombus schneller bilden und in dem anderen langsamer? Morawitz schließt daraus auf die Existenz eines lokalen Faktors, welcher verschiedenen Einflüssen unterliegen kann und infolge dessen nicht an allen Teilen des Organismus der gleiche sein muß. Dieser Faktor ist der in der Gefäßwand vorhandene Blutstillungsmechanismus, worauf bereits vorher Werner Schultz hingewiesen hatte, wie weiter ausführlich besprochen werden soll. Morawitz weiß auch über zwanzig Fälle von Morbus Werlhof zu berichten, bei denen die Splenektomie ausgeführt wurde; es hörten kurz danach die Blutungen auf, die Blutungszeit war zur Norm zurückgegangen, die Plättchenzahl dagegen ging nicht in die Höhe. Es liegt hier eines der vielen Beispiele vor, wo eine bestehende Thrombopenie sich klinisch überhaupt nicht bemerkbar macht, weder durch spontane Blutungen noch durch verlängerte Blutungszeit oder sonstige Werlhofsymptome. Die Erklärung hierfür kann nur dadurch gegeben werden, daß man annimmt mit der Entfernung der Milz ein von der Milz ausgehendes gefäß-

hemmendes Moment beseitigt zu haben, wodurch das Gefäßsystem seine volle Funktionsfähigkeit wieder gewonnen hat. Die Ursache der vor der Splenektomie beobachteten Blutungen lag demnach augensichtlich an der geschädigten Gefäßwand und nicht an der Thrombopenie, denn diese bestand ja trotz des guten Erfolges weiter.

Nicht immer gelingt es aber durch die Milzexstirpation die Funktion der Gefäße wiederherzustellen. Sie nutzt aber auch dann nicht, wenn die Thrombocyten Triumphe feiern, die Blutungen bleiben trotzdem weiter bestehen. Einen solchen Fall schildert Woenkhaus (Ztschr. klin. Med. 1929). Vor der Splenektomie war eine Blutungszeit von 60 Minuten gemessen worden, das Stauungsphänomen nach Rumpel-Leede war stark positiv. Nach der Splenektomie waren die Thrombocyten angestiegen und erreichten am sechsten Tage nach der Operation ihren Höchstwert von 246 200. Das änderte aber am klinischen Bilde außerordentlich wenig. Es kam weiterhin zur Ausbildung von Hämatomen, es bestand fort das Nasenbluten und auch das Stauungsphänomen blieb positiv erhalten. Was sich zunächst ja geändert hatte, war die Blutungszeit, die ein paar Tage nach dem Eingriff ihren normalen Wert erreicht hatte. Es erscheint neben der Tatsache, daß trotz der relativ hohen Zahl der Thrombocyten die Blutungen weiter bestanden, zunächst merkwürdig die Divergenz zwischen der Blutungszeit einerseits und dem positiven Rumpel-Leede-Phänomen anderseits. Das legt den Gedanken nahe, daß die für den Werlhof charakteristischen Symptome verschiedenartige Schäden der Gefäßwand repräsentieren, die zwar häufig in Verbindung miteinander aufzutreten pflegen, aber auch unabhängig voneinander vorkommen können. Diese Vielseitigkeit der Gefäßwandfunktionen, die entweder total oder nur teilweise geschädigt sein können, wollen wir weiter in allen Einzelheiten erörtern.

Kehren wir zur Frage der Thrombopenie zurück, so ist uns in mancher Beziehung der Fall von Lorenz (Wiener klin. Wochschr. 1936) interessant. Es handelt sich da um eine 9-jährige Patientin, die ein klassisches Werlhofbild darbot, mit ausgedehnten Blutungen und einer Thrombopenie von 8200. Diese Patientin wurde zunächst mit Vita-

min-A behandelt und als die Behandlung erfolglos geblieben war, wurde versucht das Vitamin-A durch Vitamin-C zu ersetzen (Cebion, Cantan). Und siehe da, es traten von nun ab keine neuen Blutungen mehr auf, die Blutungszeit wurde normal, während die Thrombocyten immer noch keine Tendenz zum Ansteigen zeigten. Erst in der zweiten Behandlungswoche erreichten sie den Wert von 40 000 um kurz darauf wieder unter 30 000 abzustürzen. Dabei war die Blutungszeit völlig normal, die Stauungsproben fielen negativ aus, trotz des unterschrittenen kritischen Wertes der Plättchen. Diese stiegen erst am 17. Tage nach kombinierter peroraler und intravenöser Zufuhr von Vitamin-C an. Dieser Fall spricht für sich selbst und es bedarf keiner besonderen Kommentare um zu zeigen, daß hier das klinische Bild vollständig im Gegensatz zu dem Befund am Plättchenapparat stand.

Aehnlich lautend sind die Berichte von A. Böger und H. Schröder (Münch. Med. Wochschr. 1934) und von A. Böger mit W. Martin (Münch. Med. Wochschr. 1935). In beiden handelt es sich um Werlhoffälle, die mit Vitamin-C behandelt wurden. Das eine mal war es zu einem Aufhören der Blutungen gekommen, bei noch auf derselben Stufe gebliebenen Thrombocyten, welche erst 2 Tage später einen Anstieg zeigten. Im zweiten Fall war, nachdem die Plättchen bereits in normaler Anzahl vorhanden waren, die Behandlung versuchshalber ausgesetzt worden. Die Thrombocyten stürzten sofort daraufhin ab, während der klinische Befund unverändert blieb, es traten keine neuen Blutungen mehr auf.

Dieselbe Beobachtung machten auch Schiff und Hirschberger (Jahrb. d. Kinderheilk. 1936). Ausgehend von der Feststellung, daß bei der Behandlung von Nephrosen mit Vogan Thrombocytenanstieg notiert wurde, versuchte Schiff das auf das Gebiet des Werlhof zu übertragen. Tatsächlich gelang es ihm gute Resultate zu erreichen. Bei dieser Gelegenheit konnte er zweierlei feststellen. Erstens sah er, daß nicht das Vitamin-A selbst der heilende Faktor hier sei, sondern das Voganöl, das Sesamöl in dem das Vitamin-A gelöst war. Er konnte dies bebeisen durch Verwendung von A-freien Voganöl, wobei

der therapeutische Effekt der gleiche war, andererseits hatte die Verabreichung von reinem Vitamin-A gar keine Wirkung. Er folgert daraus, daß der Thrombocytosefaktor, den er T-Faktor nennt im Sesamöl sich befindet. Wichtiger für unsere Ausführungen ist die zweite Feststellung Schiffs, nämlich daß oftmals trotz der bereits bestehenden Thrombocytose, auch normaler Blutungszeit und negativer Stauungsprobe, Hautblutungen auftreten können. Auch hier können wir die Thrombocyten als maßgebenden Faktor ausschließen. Aber allein dadurch wird diese Feststellung Schiffs noch nicht ganz geklärt, denn auch hier tritt, wie oben (Woenkhaus), die Differenzierung der einzelnen Funktionen der Kapillarwand ganz deutlich hervor. Die Blutungszeit war normal geworden, also war der die Blutungsstillung bewirkende Mechanismus der Gefäßwand wieder funktionsfähig geworden, trotzdem blieb der den spontanen Blutaustritt aus den Gefäßen verhindernde Mechanismus in seiner Dysfunktion bestehen.

Derselbe Autor berichtet auch über andere Fälle, die er mit Vitamin-C behandelt hatte. Es gelang ihm leicht die Blutungsneigung zu beeinflussen, anders verhielt es sich aber mit den Thrombocyten. Letztere waren sogar bei dem einen Fall, trotz der klinischen Besserung in ihrer Zahl zurückgegangen. Auch H. Willi (Fol. haem. 1935) konnte einen Fall beobachten wo 4 Wochen lang eine Thrombopenie von 8820 bestand, ohne daß es zu Blutungen gekommen war.

Und nun will ich noch zum Abschluß der Frage nach der Rolle der Thrombocyten beim Morbus Werlhof eine Mitteilung Rudolf Klimas (Klin. Wochschr. 1936) zitieren. Er berichtet über seine Erfahrungen bei der Behandlung der Purpura haemorrhagica mit Adrenalin bzw. Stryphnon. Die guten Erfolge, die sich in einem Sistieren der Blutungen äußerten, waren in der Mehrzahl der Fälle nicht von einem Anstieg der Thrombocyten begleitet. Auf Einzelheiten will ich hier nicht eingehen.

Fassen wir alles zusammen so sehen wir, daß in den meisten zitierten Fällen, wo ein typischer Werlhof bestand, unter anderen auch mit Thrombopenie, die Blutungen sowie die anderen Symptome zum Verschwinden gebracht wer-

den konnten, ohne daß eine Veränderung an der Thrombocytenzahl zu konstatieren wäre. Letztere stiegen entweder später an, wenn sonst alles andere schon völlig normal geworden war, oder blieben weiterhin auf ihrer niedrigen Stufe bestehen. Ganz gleichgültig ob es sich um eine Splenektomie handelte, oder um die Behandlung mit einem Vitaminpräparat, oder sonstige medikamentöse Behandlung, immer war es so, daß klinisch eine Heilung erfolgt war, während hämatologisch, in Bezug auf die Plättchen, die Krankheit oftmals weiter bestand. Anderseits gab es auch Fälle, wo es gelungen war die Thrombopenie zu beseitigen, ja sogar eine Thrombocytose herbeizuführen, dennoch traten erneut Blutungen auf und die üblichen Symptome waren entweder ganz oder teilweise positiv geblieben. Der therapeutische Erfolg bzw. Mißerfolg zeigten also gar keine Abhängigkeit davon ob die Plättchenzahl gebessert wurde oder nicht, es kam lediglich darauf an wieweit es gelungen war mit Hilfe der Therapie das Gefäßsystem zu bessern. Das pathologische Geschehen spielte sich demnach in der Gefäßwand und nicht an den Plättchen ab. Wiederum sahen wir Fälle, wo von Anfang an eine hochgradige Thrombocytose bestand, ohne daß sich die Blutungen darum gekümmert hätten, wie in unserem Ausgangsfalle und bei Epstein u. Kretz. Es wäre allerdings falsch zu verschweigen, daß wir bei den meisten Kranken einen irgendwie bedingten Zusammenhang zwischen den Thrombocyten und dem Krankheitszustand sahen, von einem Parallelgehen der beiden war jedoch nichts zu merken. Meistens war es so, daß wenn der Zustand gebessert war die Thrombocyten langsam nachzuschlüpfen begannen bzw. wenn bloß die Thrombocyten angestiegen waren sie nach kurzer Zeit sich dem klinischen Bilde angepaßt hatten. Die Plättchen fügten sich dem klinischen Bilde, aber nicht umgekehrt.

Es dürfte demnach als erwiesen gelten, daß sehr oft kein Parallelismus zwischen der jeweiligen Plättchenzahl und der Intensität der Blutungen besteht, jedenfalls daß die Ansicht „das dirigierende Symptom beim Morbus Werlhof sei die Thrombopenie" nicht aufrecht erhalten werden kann, vielmehr durch eine andere ersetzt werden muß, die an

der Spitze der Werlhofsymptome die Schädigung der Kapillarwand setzt und die Thrombopenie als untergeordnetes Symptom betrachtet.

Auch der experimentelle Beweis, wonach es gelungen war mit Antiplättchenserum künstlich Blutungen zu erzeugen, konnte durch Roskam widerlegt werden. Er stellte fest, daß die durch Agarseruminjektion hervorgerufene Thrombopenie niemals eine Purpura erzeugen kann, es sei denn, daß vorher Antierythrocytenserum injiziert wurde. Bekanntlich ist letzteres ein ausgesprochenes gefäßschädigendes Mittel, es ist also kein Wunder, wenn hier Blutungen auftreten können.

Man kann daher sagen, daß sowohl die klinischen wie auch die experimentellen Erfahrungen denjenigen Autoren Recht gegeben haben, die im Morbus Werlhof eine Affektion sahen, welche den Blutgefäßapparat in erster Reihe betrifft (W. Schultz, Roskam). Versuchen wir nun die Art der Gefäßwandschädigung einer näheren Analyse zu unterziehen, so sei zunächst auf experimentelle Untersuchungen hingewiesen, die eindeutig bewiesen haben, daß das Stehen von kapillären Blutungen weitgehend vom Kapillarmechanismus selbst abhängig ist. Es gelang G. Magnus und Stegemann mit Hilfe der Kapillarmikroskopie den Beweis zu erbringen, daß durchschnittene Kapillaren die Fähigkeit besitzen durch Aneinanderlegen der Endothelenden wieder zu verkleben. Dasselbe sah auch Herzog, an der Klinik von Morawitz, bei einer Froschzunge, während Leschke zusätzlich festgestellt hatte, daß die Kapillaren eines Werlhofkranken diese Fähigkeit nicht besitzen. Außerdem ergaben die Versuche L. Königs, ausgeführt im Auftrage von W. Schultz, daß man durch Hitze oder Kälteeinwirkungen die Blutungszeit bis auf eine Min. verkürzen, bzw. bis auf 12 Min. verlängern kann. Die Vorbehandlung mit verschiedenen, die Gerinnung beeinflussenden Mitteln änderte gar nichts an dem Effekt. Eine Ausnahmestellung nahm hierbei das Hirudin ein, was ohne Frage an seiner Gefäßgiftigkeit liegt.

Es dürfte klar sein, daß es sich demnach bei der kapillären Blutstillung um Vorgänge handelt, die sich in der

Gefäßwand abspielen. Werner Schultz bezeichnet diese Funktion der Kapillarwand als die Selbststeuerung des Kapillarsystems. Er versteht darunter „das Zusammenwirken aller vom Gefäßinhalt unabhängigen Kräfte, die in der Gefäßwand und auf sie wirken können: Zusammenziehung, Einrollung, Verklebungsfähigkeit durchschnittener Gefäße, Wirkungen der Gewebsspannung, nervöse Einflüsse u. a. m., sowohl im Bereiche der Kapillaren, wie des diesem benachbarten Gefäßabschnittes". Er ist der Meinung, daß normalerweise die Selbststeuerung des Kapillarsystems es sei, die die Blutstillung beherrscht, entweder durch Verklebung der angeschnittenen Enden, wenn die Verletzung im Bereich des Kapillarsystems selbst stattgefunden hat, oder durch Stromverlangsamung und Fortleitung des Stromes bei Verletzungen größerer Gefäße. Was W. Schultz unter Selbststeuerung versteht bezeichnet Stegemann als „autonome Umstellung", der Sinn ist ungefähr der gleiche. Ist die Selbststeuerung bzw. die autonome Umstellung gestört, so fällt damit ein für die Blutstillung ausschlaggebender Faktor fort. Eine durch Trauma oder anderswie bedingte Blutung kann nicht zum Stillstand gebracht werden, weil die Gefäße ihre Fähigkeit der Blutstillung eingebüßt hatten. Der normalerweise vorhandene Reflexablauf: Gefäßwandverletzung, daraufhin Reaktion des Selbststeuerungsmechanismus mit einer der ihm zur Verfügung stehenden Maßnahmen, schließlich Blutungsstillung, ist an irgend einer Stelle unterbrochen. Der durch die Gefäßzerreißung gesetzte Reiz wird nicht beantwortet, bzw. mit starker Verzögerung beantwortet. Gelingt es durch irgend eine therapeutische Maßnahme den Selbststeuerungsmechanismus zu bessern, und den normalen Reizablauf wiederherzustellen, so wird die Blutungszeit wieder normal, trotz der oftmals fortbestehenden Thrombopenie. Ist dagegen der Selbststeuerungsmechanismus insuffizient geblieben, so kann es selbst beim Bestehen einer hochgradigen Thrombocytose unendlich lange bluten, sogar aus unbeträchtlich kleinen Wunden.

Damit haben wir allerdings nur ein Kardinalsymptom des Werlhof erklären können, wir sind aber nicht in der Lage den ganzen Werlhofsymptomenkomplex uns auf Grund

der geschädigten Selbststeuerung zu erklären. Es wird uns zwar verständlich, daß ein verwundetes Gefäß länger als normal bluten muß, rätselhaft bleibt uns aber immer noch, wie es zu dem anderen Kardinalsymptom des Werlhof, nämlich zum spontanen Blutaustritt aus den Gefäßen und zur Entstehung von Petechien und Ecchymosen, kommt. Wir müssen schon annehmen, daß hier eine andere Gefäßschädigung zugrunde liegen muß, die eine vermehrte Durchlässigkeit der Kapillarwand zur Folge hat. Eine Sonderstellung nimmt das Stauungsphänomen nach Rumpel-Leede ein, das wie die klinische Erfahrung lehrt, manchmal selbständig auftreten kann, manchmal auch negativ bleibt, wenn andere Werlhofsymptome deutlich ausgeprägt sind. Um das Gesagte an Hand von Beispielen zu illustrieren, möchte ich zurück in Erinnerung rufen, den zuerst geschilderten Fall. Es war uns bei der Betrachtung dieses Falles aufgefallen, daß im Gegensatz zu der sichtbar werlhofartigen Anordnung der Petechien fast alle anderen für den Werlhof charakteristischen Symptome negativ ausfielen: die Blutungszeit war normal, die Probe nach Rumpel-Leede, die Probe mit dem Perkussionshammer, die Stichprobe nach C. Koch waren alle negativ. Eine ähnliche Dissonanz zwischen den einzelnen Werlhoflymptomen sahen wir in den oben zitierten Fällen von Woekhaus und Schiff. Bei Ersteren kam es erneut zu Nasenbluten zu einer Zeit, wo die Blutungszeit nicht mehr als eine halbe Minute betrug. Auch die Probe nach Rumpel-Leede war immer noch positiv geblieben. In dem von Schiff geschilderten Falle war es zu Hautblutungen gekommen trotz der normalen Blutungszeit und bei einem negativen Stauungsphänomen.

Versuchen wir nun diesen Erscheinungen näher zu treten und analysieren wir an Hand der genannten Beispiele die für den Morbus Werlhof charakteristischen Symptome, so gelangen wir zum Schluß, daß man hier nicht mit dem allgemeinen Begriff „Gefäßschädigung" auskommen kann, daß vielmehr eine mehr präcise Erklärung der Art der vorliegenden Gefäßschädigung nötig wird. Die so häufig beobachteten Fälle von rudimentärem Werlhof mit klassischer Ausbildung des einen Symptomes und vollständigem Ausbleiben des anderen zwingen uns zur Annahme,

daß hier keine einheitliche Störung vorliegt. Die weitere Betrachtung ergibt, daß wir mit Werner Schultz wie folgt trennen müssen:

1. Die Bereitschaft der Kapillaren zu spontanen Blutaustritten, infolge einer diffusen, anatomisch nicht faßbaren Schädigung der Kapillarendothelien, kurz „Hämangiose" genannt.

2. Die Bereitschaft der Kapillaren zur Abundanz der Blutung, zur „Hyperhämorrhagie", zur steuerlosen Blutung, infolge Störung der Selbststeuerung bzw. autonomen Umstellung der Kapillaren.

Extra verdient erwähnt zu werden das Stauungsphänomen nach Rumpel-Leede. Es tritt nicht immer dann auffallend in Erscheinung, wenn die Hyperhämorrhagie an sonstigen Zeichen manifest wird, auch muß es nicht immer dann positiv ausfallen, wenn die Hämangiose ausgesprochen ist. Es ist der Ausdruck einer Irresistenz der Gefäße gegen Beanspruchung durch Stauung, die zwar häufig mit den beiden anderen Symptomen kombiniert vorkommt, aber auch sich selbständig machen kann.

Die beiden erstgenannten Störungen, die Hämangiose und die Hyperhämorrhagie beruhen nicht auf einer identischen Gefäßschädigung und können mehr oder weniger isoliert voneinander auftreten. Der Ausdruck Hyperhämorrhagie bedeutet wörtlich übersetzt übermäßigen Blutabfluß, man will damit besagen, daß eine normalerweise kaum in Erscheinung tretende Blutung beim Hyperhämorrhagischen beträchtliche Dimensionen annehmen kann, mit anderen Worten, daß die Blutungszeit und Blutungsintensität mehr oder weniger stark gesteigert sind. Die Hyperhämorrhagie beruht auf einer Störung der Selbststeuerung bzw. autonomen Umstellung des Kapillarsystems. Sie bedingt die verlängerte Blutungszeit in der Probe von Duke, sie verursacht bei leichtem Perkussionshammerschlag auf das Sternum die langsame Entstehung eines großen Hämatoms, ihre Gegenwart führt bei Anstellung der Stichprobe nach C. Koch die Entwicklung hämorrhagischer Kreise in den vorher applizierten Stecknadelstichen herbei und schließlich gehört auch in diese Rubrik hinein das bei der Probe von Hess entstehende Hämatom, nach subcutaner Injek-

tion einer 0,2 %igen Kochsalzlösung. Leichte Verletzungen können beim Hyperhämorrhagischen, infolge gestörter Selbststeuerung zur Quelle anhaltender Blutungen in das Gewebe und aus dem Gewebe werden.

Als Hämangiose wäre eine diffuse Schädigung der Kapillarendothelien zu definieren, die zu, in der Regel kleinen, mehr oder weniger zahlreichen Blutaustritten aus den Gefäßen führt. Sie kann zusammen mit einer Hyperhämorrhagie auftreten, dann haben wir das klassische Bild des Ur-Werlhof vor uns mit ausgedehnten, kleinfleckigen Blutungen an der Haut und eklatanten Blutungen bei der geringsten Verletzung, die sogar lebensbedrohlich werden können. Tritt sie aber selbständig auf, was gar nicht so selten der Fall ist, so finden wir zwar hier und da das Auftreten von kleineren oder größeren Blutflecken, es sind aber keine Massenblutungen dabei. Das Rumpel-Leede Phänomen kann in beiden Fällen entweder positiv oder negativ sein.

Uebertragen wir das soeben Festgestelite auf unseren Fall, so finden wir, daß eine diffuse Hämangiose bestanden haben muß, daher kam es zu ausgedehnten Spontanblutungen der Haut und Schleimhäute, sowie auch der inneren Organe, wie die Obduktion ergeben hatte. Es wurde aber ein Kardialsymptom des Werlhof vermißt, nämlich die durch Störung der Selbststeuerung hervorgerufene Verlängerung der Blutungszeit. Die Hämangiose war demnach hier das einzige Werlhofsymptom, denn es bestand keine Hyperhämorrhagie und auch keine Irresistenz der Gefäße gegen Beanspruchung durch Stauung war zu ermitteln. Die Selbststeuerung der Kapillaren blieb trotz der Schädigung der Kapillarendothelien, im Sinne einer Angiose, erhalten. Dementsprechend sah man keine Massenblutungen, wie das beim Werlhof so oft der Fall zu sein pflegt, es waren lediglich kleine Blutpunkte, die das werlhofähnliche Bild ausmachten.

Wir ersehen daraus, daß oftmals ein dem Werlhof in mancher Beziehung völlig gleiches Krankheilsbild auftreten kann, ohne daß alle für den Werlhof charakteristischen Symptome vorhanden sein müssen, denn sie repräsentieren ja verschiedenartige Schäden der Gefäßwand. Aehnliche Folgerungen können wir auch ableiten von den von

Woenkhaus und Schiff mitgeteilten Fällen. Bei beiden war es gelungen durch entsprechende Therapie die Hyperhämorrhagie zu beseitigen, mit anderen Worten die Selbststeuerung bzw. autonome Umstellung des Kapillarsystems wiederherzustellen, es gelang aber nicht die Hämangiose zu beseitigen. Daher traten erneute Hautblutungen auf trotz normaler Blutungszeit. Zwar war die Selbststeuerung der Kapillaren wieder in der Lage ihre Funktion der Blutstillung zu erfüllen, es blieb aber die diffuse Schädigung des Endothelrohres bestehen.

Es handelt sich also beim Werlhof um eine Störung der Gefäßwandfunktionen, die entweder ganz oder teilweise insuffizient geworden sind. Bei den Teilschädigungen kann manchmal ausschließlich der Selbststeuerungsmechanismus betroffen sein, ein anderes mal dagegen rückt die diffuse Kapillarschädigung in den Vordergrund, mit oder ohne positivem Stauungsphänomen.

Damit können wir den Werlhofsymptomenkomplex soweit es klinisch von Bedeutung ist als erklärt gelten lassen.

Und nun einige Zeilen zur Frage des Zusammenhanges zwischen den Werlhofblutungen einerseits und dem so häufig vorkommenden Begleitsymptom, der Thrombopenie anderseits. Ich sagte bereits, daß hier ein bedingter Zusammenhang angenommen werden muß, diese Behauptung möchte ich jetzt etwas präziser erklären. Steht man auf dem Standpunkt, daß der Gefäßfaktor beim Morbus Werlhof der Dominierende sei und der Thrombocytenmangel ein ihm untergeordnetes Symptom darstellt, so wird man annehmen müssen, daß die Thrombocyten von derselben Noxe zerstört werden, die als Ursache der Gefäßläsion im einzelnen Falle anzusehen ist. Selbstverständlich wird es sich meistens handeln um das Einwirken einer exogenen Noxe auf das in seiner Funktion gehemmte, unterentwickelte hämato-vasculare System. Entwicklungsgeschichtlich läßt sich das leicht begründen durch den gemeinsamen Ursprung des hämatopoetischen und des vasculären Systems. Allem Anschein nach behalten die Plättchen bzw. ihre Mutterzellen, die Megakaryocyten im späteren Leben eine nähere Verwandtschaft zum Gefäßsystem als die anderen Elemente des Blutes. Daher sind sie vielen Noxen zugänglich, die

auch die Gefäßwand angreifen. Wirkt auf ein solches, in seiner Entwicklung zurückgebliebenes Blutgefäß-Plättchensystem eine beides schädigende Noxe ein, so entsteht das Bild der thrombopenischen Form der Purpura hämorrhagica. Nun gibt es aber Noxen, die eine Prädilektion entweder zum Gefäßsystem oder zum Plättchenapparat besitzen. Trifft ersteres zu, so tritt, je nachdem ob die Schädigung total ist, d. h. sämtliche Funktionen der Gefäßwand betroffen sind, oder nur ein Teil der Gefäßwandfunktionen gestört wird, ein voll bzw. teilweise ausgeprägter Werlhof auf, beides aber ohne Thrombopenie. Wird dagegen nur der Plättchenapparat geschädigt und das Gefäßsystem bleibt dabei intakt, so kann es zwar zu einer Thrombopenie kommen, Werlhoferscheinungen werden aber dabei nicht auftreten.

Nun wissen wir von der symptomatischen Purpura her (W. Schultz, P. Morawitz), daß bei ein und derselben Grundkrankheit bald thrombopenische bald athrombopenische Formen der Purpura entstehen können. Hier spielt wahrscheinlich die wesentliche Rolle die Disposition, wobei das eine mal eine Empfindlichkeit der Gefäßwand vorliegt, ein anderes mal dagegen handelt es sich um eine Minderwertigkeit des Plättchensystems. Selbstverständlich wird das seiner Anlage gemäß empfindlichere System in erster Linie von Schäden verschiedener Art betroffen. Daher kommt es, daß dieselbe Noxe in dem einen Falle es leichter hat die Gefäßwand zu schädigen und ein anderes mal fallen ihr zuerst die Plättchen zum Opfer, zu einer Zeit, wo das Gefäßsystem noch in der Lage ist mit Erfolg den Angriff abzuwehren.

Es bestehen demnach beim voll ausgebildeten Werlhof nebeneinander eine Schädigung der Gefäßwand und eine Verminderung der Thrombocytenzahl, beides als Folge der Einwirkung derselben Noxe. Eine etwas andere Anschauung vertritt neuerdings Werner Schultz auf dem Hämatologen-Kongreß 1937 in Münster in seinem Vortrag über „Aplasien mit besonderer Berücksichtigung der Hämorrhagischen Diathesen". Er nimmt an, daß die Thrombocyten im strömenden Blute eine physiologisch chemische Funktion auf die Gefäßwand ausüben. Fehlen sie oder sind sie

in ihrer Anzahl vermindert, so kommt es infolge Ausfalls der genannten Funktion zu einer Schädigung der Gefäßwand und dadurch zu den für den Werlhof charakteristischen Blutungen.

Bezüglich der Frage ob die Thrombopenie durch verminderte Plättchenbildung oder durch vermehrten Plättchenzerfall bedingt wird, ist nichts Sicheres zu sagen. Viele Autoren berichten über Veränderungen an den Megakaryocyten, andere dagegen fanden ein ganz normales Knochenmarkspräparat. Anderseits ergab die histologische Untersuchung der exstirpierten Milz manchmal eine Vermehrung der Plättchenzahl ein anderes mal wiederum fehlte sie. Jedoch glaube ich auf Grund der Erfahrung, die ich aus der Literatur gesammelt habe sagen zu können, daß zweifellos der vermehrte Untergang der Plättchen eine Rolle spielt und zwar scheint dieser nicht nur in der Milz vor sich zu gehen, was ja ohne weiteres daraus zu ersehen ist, daß die Besserung der Thrombocytenzahl nach Splenektomie nicht immer von langer Dauer ist. Es scheint vielmehr das ganze reticulo-endotheliale System, zu einem bedeutenden Teil die Kapillarendothelien selbst, am Vernichtungswerk beteiligt zu sein. Anderseits sei nicht zu verkennen, daß oftmals eine verminderte Bildung im Knochenmark die Schuld am Mangel der Plättchen trägt. Die Beziehung zum Blutgefäßsystem ist bereits erörtert worden.

Die Aetiologie der Werlhofschen Krankheit ist meistens unbekannt. Eines scheint sicher zu sein, daß man hier nicht von einer einheitlichen Aetiologie sprechen kann. Es spielen sicher beim Zustandekommen eines Werlhofkomplexes zwei Komponenten eine Rolle: eine exogene und eine endogene Komponente. Als exogene Komponente kommen in erster Reihe Infekte verschiedener Art in Frage. In unserem Fall war es die Pneumonie, die den Blutungen vorausgegangen war. In der Literatur sind Fälle beschrieben worden, wo ein Werlhof nach Scharlach oder Masern aufgetreten war. Als zweites müssen in Betracht genommen werden Gifte verschiedener Natur; z. B. sind mehrfach Fälle beschrieben worden, wo ein Werlhof nach Salvarsaninjektion aufgetreten war. Von auslösenden Momenten spielen die Menstruation und die Gravidität eine

Rolle. Vielfach wird auch die Anaphylaxie beschuldigt, manchmal steckt eine leichte Avitaminose dahinter. Allein durch die genannten Momente kommt aber niemals ein Werlhofbild zustande, es gehört zweifellos eine dispositionelle Einstellung des Gefäßapparates dazu, die es verursacht, daß auf Schäden, auf die der Organismus niemals mit Blutungen reagiert, hier mit Blutungen geantwortet wird. Diese Disposition kann entweder ererbt sein, wofür das häufige Vorkommen von Morbus Werlhof in Bluterfamilien sprechen mag, oder sie beruht auf einer Anlage.

Zusammenfassung: Der Morbus Werlhof beruht im wesentlichen auf einer Schädigung des Gefäßapparates. Letztere kann in einer kombinierten Störung der Selbststeuerung bzw. autonomen Umstellung der Kapillaren mit einer Hämangiose bestehen, oder es ist nur die eine Funktion der Gefäßwand gestört, während die andere intakt geblieben ist. Je nachdem bekommen wir entweder das Krankheitsbild des Ur-Werlhof oder nur einen Teil-Werlhof. Bei letzteren kann entweder nur die verlängerte Blutungszeit und ihre Folgen ausgebildet sein, wenn eine isolierte Störung der Selbststeuerung vorliegt, oder es besteht nur eine Hämangiose und dann sind es nur die kleinfleckigen Blutaustritte, die in Erscheinung treten. Das Rumpel-Leede Phänomen kann beim Teil-Werlhof jeder Art ausnahmsweise negativ sein.

Ist das Plättchensystem auch beteiligt, so haben wir den klassischen Werlhof mit Thrombopenie vor uns, ist das nicht der Fall, so fällt nur die Thrombopenie fort, das klinische Bild des Werlhof kann trotzdem vollständig sein.

Literatur-Verzeichnis.

Anstett: Zeitschr. Exp. Med. 1936.
Böger, A. u. Martin, W.: Münch. Med. Wschr. 1935.
Böger, A. u. Schröder, H.: Münch. Med. Wschr. 1934.
Brohm: zitiert von Leschke und Wittkower.
Denys: zitiert von Leschke und Wittkower.
Dahm, W.: Köln.-Diss. 1934.
Decastello, A.: Wiener Med. Wschr. 1936.
Epstein, E. u. Kretz, J.: Klin. Wschr. 1930.
Frank, E.: Hb. d. Krankh. d. Blutes u. d. blutbildenden Organe.
Glanzmann: Jb. d. Kinderheilkunde 1916.
Gerty, C.: Zschr. f. Klin. Med. 1922.
Hayem: zitiert von Leschke u. Wittkower.
Klima, R.: Klin. Wschr. 1936.
Leschke, E. u. Wittkower, E.: Med. Klin. 1926.
Lorenz: Wiener Klin. Wschr. 1936.
Morawitz, P. u. Denecke, G.: Hb. d. Inn. Med.: G. v. Bergmann u. Staehelin.
Schultz, W.: Erg. d. Inn. Med. u. d. Kinderheilkunde 1918.
— Deutsche Med. Wschr. 1925.
— Die Med. Welt 1932.
— Deutsche Med. Wschr. 1932.
— Deutsche Med. Wschr. 1934.
— Hirschfelds Hb. d. allg. Haematologie.
— Vortrag Hämatol. Kongreß Münster 1937.
Schiff u. Hirschberger: Jb. d. Kinderheilkunde 1936.
Schiff: Klin. Wschr. 1935.
Thill, O.: Zschr. Exp. Med. 1929.
Traub, E.: Zschr. d. Kinderheilkunde 1936.
Willi, H.: Fol. Haem. 1935.
Woenkhaus: Zschr. Klin. Med. 1929.

Lebenslauf.

Ich wurde am 5. Oktober 1909 als Sohn des Kaufmanns Israel Reich zu Ulanow-Polen geboren. Mit dem 6. Jahre besuchte ich daselbst die Volksschule und beendete diese im Jahre 1922. Im September 1929 wurde ich, nach bestandener Eintrittsprüfung, in die vorletzte Klasse des Gymnasiums in Lodz aufgenommen, wo ich im Jahre 1931 das Reifezeugnis erhielt. Seit April 1932 bin ich an der Medizinischen Fakultät der Friedrich Wilhelms Universität zu Berlin immatrikuliert.